

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Hans Kaffarnik

**Verhalten der Triglyceride, des Gesamt-
cholesreins, des freien Glycerins, der
Phosphatide und der freien Fettsäuren vor
und während 6monatiger Einnahme der
Ovulationshemmer Eugynon[®], Aconcen[®]
und Noracyclin[®]**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
aus Kiel
Maren Lencer

Marburg/Lahn 1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0076

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.med.Hans Kaffarnik

VERHALTEN DER TRIGLYCERIDE, DES GESAMTCHOLESTERINS, DES
FREIEN GLYCERINS, DER PHOSPHATIDE UND DER FREIEN FETT-
SÄUREN VOR UND WÄHREND 6-MONATIGER EINNAHME DER OVULATIONS-
HEMMER EUGYNON^(R) , ACONCEN^(R) UND NORACYCLIN^(R) .

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Maren Lencer
aus Kiel

Marburg/Lahn 1977



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 27.5.1977
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. Kaffarnik
Correferent: Doz. Dr. med. Hausmann

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassende Darstellung des Forschungsstandes

1.1. Allgemeine Darstellung der Entwicklung der Antikonzeptiva

1.2. Art der Antikonzeptiva und Frage der Nebenwirkungen

1.2.1. Diabetes

1.2.2. Thromboembolie

1.2.3. Leberschädigung

1.3. Spezifizierung der untersuchten Antikonzeptiva und Fragestellung der Arbeit

2. Experimenteller Teil

2.1. Angaben zu den untersuchten Lipoidfraktionen und zum Patientengut (Gruppierung, Eigenschaften, Abgrenzung)

2.2. Untersuchungsmethoden und analytische Arbeitsvorschriften

2.2.1. Durchführung der Experimente

2.2.2. Analytische Bestimmungsverfahren

2.2.2.1. Triglyceride

2.2.2.2. Gesamtcholesterin

2.2.2.3. Freies Glycerin

2.2.2.4. Phosphatide

2.2.2.5. Freie Fettsäuren

2.3. Auswertung

2.3.1. Kritik der Einzelmethode

2.3.2. Statistik

2.3.3. Fehlerbreite

3. Ergebnisse

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

5.1. Ziel der Arbeit

5.2. Untersuchte Parameter

5.3. Untersuchungsergebnisse

6. Literaturverzeichnis

7. Lebenslauf

8. Akademische Lehrer

1. Zusammenfassende Darstellung des derzeitigen Forschungsstandes

1.1. Allgemeine Darstellung der Entwicklung der Antikonzeptiva

Im Jahre 1956 fand zum ersten Mal ein aus Progesteron und Östrogenen zusammengesetztes Kontrazeptivum Anwendung, das von Pincus und Mitarbeitern (48) entwickelt worden war. Seitdem hat die "Pille" eine Bedeutung erlangt, die weit über das Gebiet der reinen Hormontherapie hinaus in das Gebiet der Bevölkerungspolitik, der Gesundheitsfürsorge sowie in den Bereich moralischer Anschauungen und der praktischen Lebensgestaltung hineinreicht.

Sie trägt zur Gleichberechtigung und Selbstbestimmung der Frau bei und gibt ihr das Gefühl, nicht mehr hilflos abhängig zu sein von den Funktionen der Fortpflanzung.

Die "Pille" findet einen derartigen Anklang, daß immer mehr Stimmen laut werden, sie den Konsumenten rezeptfrei anzubieten.

Umfassende und langjährige Erfahrungen im Umgang mit oralen Antikonzeptiva zeigten, daß diese Präparate zwar sicher sind, was die Antikonzeption betrifft, aber im Hinblick auf die Nebenwirkungen keineswegs immer als ideal anzusehen sind. Im Vergleich zu anderen Medikamenten scheinen jedoch die Nebenwirkungen bei oralen Antikonzeptiva immer noch gering zu sein (42).

Die Östrogene- oder gestagene Potenz jeweils eines Milligramm dieser Substanz hängt wesentlich von ihrer chemischen Struktur ab. So ist z.B. 1 mg Norgestrol im Menses-delay-Test 10 mal stärker als 1 mg Norethisteron.

Es reichen weit geringere Dosen Gestagen, als sie jetzt in handelsüblichen Ovulationshemmern verwendet werden, zur Kontrazeption aus.

Bedauerlicherweise nehmen aber unterhalb eines bestimmten Dosisbereiches die Nebenwirkungen wieder erheblich zu. Außerdem ist ein bestimmter Sicherheitsfaktor (Überdosierung) zu fordern, um unterschiedliches Gewicht der Frauen, verschiedene Resorptionsverhältnisse, individuelle Ansprechbarkeit, Vergessen der Einnahme, etc. innerhalb gewisser Grenzen aufzufangen (9).

1.2. Art der Antikonzeptiva und Frage der Nebenwirkungen

Im Handel sind zur Zeit folgende Arten von oralen Antikonzeptiva:

- 1-Phasenpräparate, wobei in den 21 Dragees ein gleichbleibendes Gemisch aus Östrogen und Gestagen enthalten ist.
- 2-Phasenpräparate, wobei in den ersten 16 Dragees weniger Gestagen enthalten ist, als in den 7 folgenden.

Um ein Vergessen der Einnahme zu verhindern, werden bei einigen Präparaten die letzten Zyklustage durch Placebos überbrückt.

Bei unserer Untersuchung verwandten wir 1-Phasenpräparate, wobei 21 Tage lang 1 (ein) Dragee pro die eingenommen wurde.

Die Veränderungen, die eine Gravidität im Organismus der Frau hervorruft, sind häufig tiefgreifender als diejenigen, die durch orale Antikonzeptiva bewirkt werden.

Trotzdem besteht bei ihrer Anwendung insbesondere bei einem gefährdeten Personenkreis, wie Diabetikern, Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen, Leberschäden und Hyperlipidämiden ein Risiko, das sich jedoch beherrschen läßt, wenn entsprechende Kontrolluntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden, sodaß bei Verschlechterung der untersuchten Parameter die Einnahme des Antikonzeptivums gestoppt wird.

1.2.1. Diabetes

Eine deutliche Verschlechterung des Kohlehydratstoffwechsels stellten Posner und Mitarbeiter (51) mit Hilfe des i.v. Glucosetoleranztestes bereits nach 2 - 3monatiger Verabreichung von Enovid^(R) oder Ovulen^(R) fest. Diese Veränderungen zeigten sich besonders deutlich bei Diabetikern gegenüber gesunden Frauen. Außerdem stellten diese Autoren fest, daß die Verschlechterung der Glucoseutilisation in den ersten 6 (sechs) Monaten der Anwendung der oralen Antikonzeptiva am stärksten ausgeprägt war.

Javier und Mitarbeiter (34) zeigten, daß eine alleinige Östrogentherapie zu einer abnormen Cortison-Glucosetoleranz führt. Der Glucosespiegel steigt an und mit ihm die Insulinsekretion. Eine längere Behandlung führte bei einem Teil der Probandinnen zu einer weiteren Verschlechterung des i.v. Glucosetoleranztestes. Das Pankreas kann auf eine Hyperglykämie nicht mehr ausreichend im Sinne einer adäquaten Insulinsekretion reagieren.

Leichte Veränderungen des Glucose- und eine deutliche Erhöhung des Insulinspiegels fanden Spellacy und Carlson (61) besonders bei älteren Probandinnen, bei Frauen, die Übergewichtige (mehr als 4500 g) Kinder geboren hatten und bei Frauen, die während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva stark an Gewicht zunahmen.

Wynn und Doar (63) beschrieben ebenfalls eine deutliche Veränderung im Kohlehydratstoffwechsel unter dem Einfluß von oralen Antikonzeptiva und verglichen sie mit derjenigen beim Steroiddiabetes.

Ebenso vermuten Gershberg und Mitarbeiter (29), daß orale Antikonzeptiva einen nachteiligen Effekt auf die Kohlehydrattoleranz ausüben.

Im Gegensatz dazu fanden Clinch und Mitarbeiter (14) keinen wesentlichen Effekt der oralen Antikonceptiva auf die Glucosetoleranz. Präparate mit niedriger Östrogendosierung sollen sogar eine geringe Besserung der Glucosetoleranz herbeiführen.

Ebenso meinen Pi-sunyer und Oster (50), daß ein Effekt auf die Glucosetoleranz dosisabhängig ist und bei der modernen niederdosierten Therapie nicht in Erscheinung tritt.

Bottermann und Mitarbeiter (7) konnten ebenfalls bei zwei Gruppen von Frauen, die Lyndiol^(R) bzw. Ovanon^(R) einnahmen, keine diabetogene Wirkung der Präparate feststellen. Weder der Serumglucose- noch der Serumlipidspiegel zeigten signifikante Erhöhungen nach einem Behandlungszeitraum von 3 (drei) Zyclen.

Peterson und Mitarbeiter (46) fanden bei einem Teil ihrer Patientinnen unter Ovulationshemmern erst eine gestörte Glucosetoleranz mit verlangsamtem Blutzuckerabfall, nach fortgesetzter Therapie aber später wieder eine normale Glucosetoleranz.

Keine Abnahme des G-T-Wertes unter der Therapie mit Ovulationshemmern fanden Frerichs und Mitarbeiter (27) .

Ebenso sahen Tenyi und Mitarbeiter (59) bei gesunden behandelten Probandinnen keine Änderung der Glucosetoleranzwerte gegenüber einem Kollektiv nicht behandelter Frauen. Bei einigen Diabetikerinnen kam es zu einem Anstieg der Urinzuckertagesmenge nach Einnahme von Lyndiol-S^(R), jedoch nicht zu einer Änderung des Blutzuckertagesprofils oder einer erkennbaren Verschlechterung der Stoffwechsellage. Diese Autoren fassen die vermehrte Zuckerausscheidung im Urin als harmlose Glucosurie auf.

Die Mehrzahl der Autoren beschreibt eine deutliche Verschlechterung des Kohlehydratstoffwechsels bei Anwendung oraler Antikonzeptiva.

1.2.2. Thromboembolie

Zur Beurteilung des Thromboembolierisikos liegen größere statistische und experimentelle Untersuchungen vor.

Nach Pincus (48), den Untersuchungen der FDA (= food and drug administration) (25), sowie Kirchhoff und Haller (38) besteht bei Anwendung oraler Antikonzeptiva ein erhöhtes Thromboembolierisiko.

Zu gleichen Ergebnissen kam das Committee on the Safety of Drugs: Danach wird die Wahrscheinlichkeit einer tödlichen Lungenembolie oder einer tödlichen cerebralen Thrombose durch orale Antikonzeptiva um das 7-8 fache gesteigert. Ähnliches gilt für Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen ohne letalen Ausgang. Hier beträgt die Risikowahrscheinlichkeit bei oraler Antikonception 1:2000, jedoch nur 1:20 000 bei der Kontrollgruppe, die keine Antikonzeptiva einnahm.

Nach den Empfehlungen des Committee on the Safety of Drugs wäre mit einer Verminderung des Thromboembolierisikos zu rechnen, wenn nur noch Ovulationshemmer mit nicht mehr als 50 Gamma Östrogen/Tag angewendet würden.

Zur Klärung des Thromboserisikos liegen außer statistischen auch experimentelle Untersuchungen vor und zwar über Gefäßwandschädigungen, Veränderungen der Hämodynamik und Veränderungen der Blutzusammensetzung.

Nach Haller (32) verändert sich unter dem Einfluß oraler Antikonzeptiva weder die Gefäßpermeabilität noch die Thrombozytenzahl.

Dagegen beschreibt Pienky (47) eine Häufung abnormer Plättchenaggregationen.

Nach Breddin (8) ist dies ein Zeichen von Gefäßwandschäden und deutet auf eine eventuelle Thrombosegefahr hin.

Goodrich und Wood (30) fanden in der Gravidität und bei Anwendung der "Pille" eine signifikante Abnahme des Venen-tonus, eine Zunahme der Dehnbarkeit und eine Zunahme des Venendruckes, sowie eine Verlangsamung der venösen Strömungsgeschwindigkeit - zumindest im Bereich der Beine.

Eine Steigerung desMinutenvolumens und eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität und eine Abnahme der Kreislaufzeit sah Brehm (10) unter dem Einfluß Oraler Kontrazeptiva.

Damit wird die erhöhte Koagulabilität kompensiert, was eher im Sinne einer thrombosehemmenden Tendenz zu werten ist.

Kurzfristige Veränderungen im Gerinnungs- und -fibrinolytischen System im Sinne einer Hyperkoagulabilität und eines erhöhten fibrinolytischen Potentials fanden Halberstadt und Mitarbeiter (31) bei Verabreichung der gebräuchlichen Östrogen-Gestagen Gemische:

Der Heparintoleranztest und die r-Zeit des Thrombelastogramms sind verkürzt, die Plasmaspiegel des Fibrinogens und der Gerinnungsfaktoren 7, 8, 9 und 10 sind erhöht. Ferner erhöht sich das Profibrinolysin bei unveränderten Antifibrinolysewerten,während das Antifibrin-3 sinkt.

Eine vermehrte Empfindlichkeit der Thrombozyten gegenüber ADP stellte Bolton und Mitarbeiter (6) während der Behandlung mit oralen Antikonzeptiva fest. Zwischen den Therapiezyklen kehrten die Thrombozyten zum Normalverhalten zurück.

Antikonzeptiva, die nur Progesteron enthielten, hatten

keinen Einfluß auf das Verhalten der Thrombozyten. Der Anstieg der Thrombozytenempfindlichkeit gegenüber ADP nach Einnahme oraler Antikonzeptiva beruht auf einer Veränderung des Plasmasystems, wie es ähnlich bei Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit vorkommt.

Drill und Calhoun (20) stellten fest, daß bei nicht schwangeren Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter 1 (eins) auf 1000/Jahr, bei Schwangeren 0,5 auf 1000/Jahr an Thromboembolien erkrankten.

Aus diesen Zahlen läßt sich kein erhöhtes Risiko von thromboembolischen Erkrankungen durch die "Pille" ablesen.

So berichtet z.B. Kistner (39) , daß in Puerto Rico, wo 811 Frauen über 12 (zwölf) Jahre orale Antikonzeptiva (Enovid^(R) und Ovulen^(R)) einnahmen, weder Thromboembolien noch kardiovaskuläre Erkrankungen noch Koronarerkrankungen beobachtet wurden.

Faßt man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammen, ergeben sich Veränderungen, wie man sie prinzipiell auch in der Gravidität erkennt.

Entgegen einer weitverbreiteten Meinung besteht während der Gravidität zumindest in den ersten 2/3 keine erhöhte Thrombosegefahr. Erst gegen Ende der Gravidität, besonders aber post partum kommt es zu der signifikant erhöhten Thromboembolierate. Es müssen also post partum weitere Faktoren hinzukommen.

Überträgt man diese Vorstellungen auf die Veränderungen, die durch Ovulationshemmer hervorgerufen werden, dann besteht bei der Anwendung dieser Mittel insgesamt nur ein gering erhöhtes Thromboserisiko.

Nach Drill (19) hat das Thromboserisiko in den letzten Jahren auch für Männer zugenommen und sich insgesamt in ein jüngeres Lebensalter vorverlegt.

Setzt man laut IPPF Medical Bulletin das Thromboembolierisiko in statistischen Zusammenhang mit dem Zigarettenkonsum und legt beim Vergleich mit der "Pille" die Verkaufszahlen für Zigaretten und orale Antikonzeptiva in Großbritannien 1967 zugrunde, so ergibt sich, daß das Thromboserisiko unter der "Pille" dem Rauchen $1/3$ einer Zigarette täglich gleichzusetzen ist.

Demnach wäre es empfehlenswert, einmal die Rauchgewohnheiten der Frauen, die die "Pille" nehmen, zu untersuchen.

Es ist durchaus denkbar, daß sich stärkeres Rauchen und schon dadurch bedingte höhere Gefäßkomplikationsrate und Einnahme von oralen Antikonzeptiva bei einem bestimmten emanzipierten Frauentyp in übereinstimmender Häufigkeit finden.

Brehm (9) empfiehlt, daß bei einer eventuellen prospektiven Studie auch solche Gesichtspunkte berücksichtigt werden müßten.

Im Einzelfall können orale Antikonzeptiva in Verbindung mit weiteren thrombosebegünstigenden Faktoren, wie z.B. ausgeprägter Varikosis, rezidivierenden Thrombophlebitiden, Herz-Kreislaufschäden und Traumen, sicherlich zu thromboembolischen Komplikationen führen.

Jick und Mitarbeiter (35) fanden, daß Frauen mit Blutgruppe 0 (Null) weniger gefährdet seien.

Da es noch keinen Labortest gibt, der die Anfälligkeit hinsichtlich einer thromboembolischen Komplikation aufzeigt, ist man bis auf weiteres auf Anamnese und Allgemeinbefund angewiesen.

1.2.3. Leberschädigung

Zur Frage einer möglichen Leberschädigung durch orale Antikonzeptiva liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

Umfassende Übersichtsarbeiten finden sich bei Dölle (18), Ockner und Davidson (44), Wilbert (62) sowie Sabel und Kirk (56).

Es wird von mehr als 40 (vierzig) Fällen mit cholestatischem Ikterus mit Bilirubinwerten um 3-10 mg% berichtet.

Alle Patientinnen klagten über Anorexie, Mattigkeit, Erbrechen und Juckreiz, bevor pathologische Befunde festgestellt wurden.

Übelkeit und anfängliches Erbrechen alleine seien unbedeutend. Ein vorübergehender Anstieg des Serumbilirubins sei ebenfalls unwesentlich und würde häufiger beobachtet. Sehr häufig fand man eine leicht vermehrte Retention des Bromsulfaleins und zwar bei 6-48% -je nach Autor.

Gelegentlich kommt es außerdem zu einem Anstieg der SGOT bis 1100 E und der SGPT bis 1600 E.

Die Serumspiegel der alkalischen Phosphatase sind sehr variabel.

Histologische Untersuchungen von Leberbiopsiematerial zeigten, daß orale Antikonzeptiva eine intrahepatische Cholestase mit geringgradiger hepatozellulärer Degeneration verursachen können.

Die Leberfunktion wird unter dem Einfluß oraler Antikonzeptiva ähnlich wie in der Gravidität verändert.

Nach Absetzen der Medikation kommt es meistens zu einer Normalisierung aller pathologischen Werte.

Als absolute Kontraindikation für die nachfolgende Anwendung oraler Antikonzeptiva sehen Ockner und Mitarbeiter (44) einen vorher aufgetretenen Schwangerschaftsikerus an, wegen der Gefahr eines erneuten Auftretens eines Ikterus bei Einnahme dieser Mittel.

Nach den Empfehlungen der American Medical Association und der Weltgesundheitsorganisation sind diese Mittel kontraindiziert bei Patientinnen mit einer entsprechenden Anamnese, einem Leberleiden oder Leberfunktionsstörungen, da diese dadurch verschlimmert werden.

1.2.4. Fettstoffwechselstörungen

Vor der Menopause neigen Frauen nur wenig zum Herzinfarkt. Bekommen jüngere Frauen eine Koronarsklerose, so liegt fast immer eine Fettstoffwechselstörung oder eine Hypertonie vor.

Eine Beeinflussung des Serumlipidspiegels und der Lipoproteine durch Geschlechtshormone, Gravidität oder Kastration ist seit langem bekannt.

Somit überrascht es auch nicht, daß bei der Anwendung von oralen Antikonzeptiva Veränderungen der Serumlipide und der Lipoproteine zu finden sind.

Einen Anstieg der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und der low-density- und der very-low-density Lipoproteine im Plasma beschrieben Wynn und Doar (63).

Ebenfalls einen Anstieg der freien Fettsäuren sahen Javier und Mitarbeiter (34).

Ähnliche Ergebnisse liegen bei Untersuchungen von Bolton und Mitarbeiter (6) und Aurel und Cramer (2) vor.

Bezeichnend für den Einfluß der oralen Kontrazeptiva auf den Serumcholesterinspiegel ist eine kasuistische Beobachtung von Smith und Prior (57): Eine 30-jährige Frau mit familiärer Hypercholesterinämie, Xanthelasma und einem kompletten Arcus senilis sprach auf Diät und Clofibrat gut an.

Das Gesamtcholesterin im Serum sank von 350 mg% auf 219 mg% ab. Unter dem Einfluß von oralen Antikonzeptiva stieg

nach 2 (Zwei) Monaten das Gesamtcholesterin auf 350 mg% und stieg dann weiter auf 410 mg% an.

Nach Absetzen des Antikonzeptivums sank der Cholesterinspiegel auf Normalwerte ab.

12 (Zwölf) Wochen später nahm die Patientin ein anderes Östrogen-Gestagen Gemisch ein, das prompt eine ähnliche Erhöhung des Cholesterinspiegels bewirkte.

Pincus (49) hat nach einjähriger Verabreichung von Enovid^(R) keine Veränderungen des Serumcholesterins und der leichten Lipoproteine beobachtet.

Einen Unterschied im Anstieg der Cholesterinwerte sahen Dalderup und Dornbos (17) nach Gabe von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren bei zwei Personengruppen, die verschiedene Ovulationshemmer einnahmen.

Der Anstieg der freien Fettsäuren zwischen beiden Gruppen war leicht signifikant.

Brody et al (11) sahen bei einer Gruppe von 10 Frauen, die Ovulationshemmer (Anovlar^(R) und Volidan^(R)) einnahmen, eine Senkung des Lysolezithins und einen signifikanten Anstieg des Phosphagel-Öthanolanin; die übrigen Phospholipidfraktionen zeigten keine Veränderungen.

Bei Kaffarnik und Mitarbeiter (36) wurde eine Gruppe von 13 Frauen untersucht.

Hierbei zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Triglyceride und des Gesamtcholesterins gegenüber dem Ausgangswert.

Die Phosphatide ließen am Anfang und in der Mitte des Zyklus eine Erhöhung erkennen.

Die freien Fettsäuren zeigten am Ende des Zyklus eine Tendenz zur Erniedrigung.

Einen Anstieg der Triglyceride, des Cholesterins und der Lipoproteide niedriger Dichte stellten Wynn et Doar (64) bei 116 untersuchten Frauen unter Ovulationshemmergabe und bei 48 Frauen während und nach Ovulationshemmergabe fest.

Eine signifikante Erhöhung des Gesamtcholesterins, der Phosphatide und der Neutralfette fanden Burger und Holzmann (12). Das freie Glycerin und die Beta-Lipoproteide zeigten keine Beeinflussung.

Carol und Hampel (13) fanden bei einer Gruppe von 48 Frauen gegenüber einer Kontrollgruppe von 19 Frauen nach Einnahme von Oviston^(R) einen Anstieg des Gesamtcholesterins und des Lipidphosphors, während sich für das freie Cholesterin kein signifikanter Anstieg ergab.

Bei 6 Frauen wurde über mehrere Zyklen der Serumlipidspiegel kontrolliert und ein Anstieg der Phospholipide erkannt, während bei 8 Frauen, die nur über 25 Tage 0,1 mg Mestranol bekamen, keinerlei Anstieg zu erkennen war. Das spricht dafür, daß der charakteristische Anstieg der Phospholipide und des Gesamtcholesterins erst nach dem 2. und 3. Zyklus erfolgt.

Von einem Versuch an 2 Kollektiven von 116 und 48 Frauen berichten Corredor und Mitarbeiter (15) in Form einer Langzeitstudie.

Bei beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Triglyceride und des Gesamtcholesterins, außerdem war der Serumlipidspiegel zu dieser Zeit erhöht.

Bei beiden Gruppen gingen die Serumtriglyceride nach Abbruch der Therapie auf den Ausgangswert zurück.

Elgee und Mitarbeiter (24) berichten von 25 Frauen, die vor der Menopause mit einem Antikonzeptivum behandelt wurden.

Das Gesamtcholesterin stieg nicht signifikant an, während der Spiegel der Alpha-Lipoproteinfraktion anstieg.

Die Triglyceride stiegen in der 16. bis 18. Therapiewoche an, aber von der 18. bis 30. Woche an war der Anstieg nicht mehr signifikant.

Von einem Kollektiv von 41 Frauen berichteten Lehnert und Mitarbeiter (43) . Diese Frauen nahmen bereits 1 bis 2 Jahre Ovulationshemmer.

Bei den Triglyceriden wurde keine Erhöhung gefunden, beim Gesamtcholesterin eine Tendenz zur Erhöhung, die Phosphatide waren ebenfalls erhöht. Bei den freien fettsäuren fand sich keine Erhöhung während der ganzen Untersuchungszeit.

Die Verschiedenheit der Ergebnisse bei den angeführten Arbeitsgruppen liegt z.T. an der Verschiedenheit der Versuchsanordnung, vor allem wohl aber an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Präparate.

1.3. Spezifizierung der untersuchten Antikonzeptiva

Fragestellung der Arbeit

Orale Antikonzeptiva enthalten, wie schon erwähnt, Östrogene in Kombination mit einem synthetischen Gestagen.

Für unsere Arbeit nahmen wir folgende Präparate:

Eugynon ^(R)	Aconcen ^(R)	Noracyclin ^(R)
Zusammensetzung:	1: Eugynon ^(R)	=0,5mg Norgestrel= DL-13-Äthyl-17 α -Äthinyl- 17 β -hydroxy-4-gonen-3-on, 0,05mg Äthinylöstradiol.
	2: Aconcen ^(R)	=3,0mg Gestafortin= 6-Chlor-6-dehydro-17 - acetoxyprogesteron, 0,1mg Mestranol= 17 α -Äthinylöstradiol- 3-methyläther.
	3: Noracyclin ^(R)	=2,5mg Lynestrenol= 17 α -Äthinyl-östr-4-en-17-ol, 0,075mg Mestranol= 3-Methoxy-19-nor-17 α - pregna-1,3,5(10)-trien- 20-in-17-ol.

Der Serumlipidspiegel wird durch androgene Substanzen im Allgemeinen angehoben, durch Östrogene hingegen gesenkt. Aufgrund von klinischen und experimentellen Beobachtungen, sowie der vielen vorangegangenen Veröffentlichungen war daher naheliegend zu untersuchen, ob und in welchem Ausmaße diese verschieden zusammengesetzten Antikonzeptiva den Fettstoffwechsel verändern.

2. Experimenteller Teil

2.1. Angaben zu dem untersuchten Patientengut und zu den untersuchten Lipoidfraktionen (Cruppiierung, Eigenschaften, Abgrenzung)

Die Serumlipide sind ein heterogenes Gemisch eines mit organischen Lösungsmitteln aus dem Blutserum gewonnenen Extraktes.

In diesem Gemisch wurden von uns folgende Substanzgruppen bestimmt:

1. Triglyceride
2. Gesamtcholesterin
3. Phosphatide
4. Freies Glycerin
5. Freie Fettsäuren

Wir haben innerhalb von 9 Monaten ein Kollektiv von 25 gesunden Frauen im Alter von 18 - 25 Jahren untersucht. Diese Frauen hatten entweder noch nie orale Antikonzeptiva oder mindestens 1/2 Jahr vor Beginn des Versuches kein orales Antikonzeptivum eingenommen.

Bei jeder Versuchsperson wurden vor Beginn des Versuches die SGPT und SGOT sowie das Serum-Cu bestimmt.

Die Transaminasen wurden bestimmt um eine Lebererkrankung auszuschließen, da in solchen Fällen der Fettstoffwechsel gestört sein kann und damit eine Versuchsbedingte Veränderung der Serumfette falsch interpretiert würde.

Das Serum-Cu wurde bestimmt, um einen objektiven Parameter zu haben, daß die Probandinnen auch sicher zu diesem Zeitpunkt kein orales Antikonzeptivum einnahmen. Denn es war in der Literatur schon mehrfach erwähnt worden, unter anderem von Wilbert et al (62), daß nach der Einnahme von Kontrazeptiva das Serum-Cu erhöht ist.

Personen mit pathologischen Werten wurden von vornherein

ausgeschlossen.

Die 25 Versuchspersonen wurden in drei Gruppen eingeteilt zu je 8, 7 und 10 Personen nach verschiedenen Präparaten. Die unterschiedliche Versuchspersonenzahl bei den einzelnen Präparaten und Untersuchungsphasen ist durch Wegbleiben von Probandinnen und Absetzen des betreffenden Präparates infolge Unverträglichkeit zu erklären.

2.2. Untersuchungsmethoden und analytische Arbeitsvorschriften

2.2.1. Durchführung der Experimente

Die Probandinnen nahmen von ihrem Präparat je 1 Dragee vom 5. - 25. Zyklustag.

Zuvor wurde ein Ausgangswert "0" bestimmt.

Danach entnahmen wir je eine Kontrolle (20 ml Venenblut) nach dem ersten Zyklus, dem dritten Zyklus und nach dem sechsten Zyklus, möglichst am ersten Tag der Abbruchblutung, morgens nüchtern - im Liegen nach einer 30-minütigen Ruhepause.

Das Blut wurde heparinisiert und dann zur Gewinnung des Plasma 10 Minuten bei etwa 2000 - 3000 U/Min. zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde bis zur Aufarbeitung bei einer Temperatur von weniger als 60 ° Celsius eingefroren.

2.2.2. Analytische Bestimmungsverfahren

2.2.2.1. Triglyceride

Prinzip:

Die Triglyceride wurden enzymatisch nach Eggstein und Kreutz (22) bestimmt.

Nach der Bestimmung des im Plasma vorhandenen freien Glycerins wird das nach Verseifung der Triglyceride zusätzlich freiwerdende Glycerin bestimmt und als Maß der Triglyceridkonzentration zugrunde gelegt. (Testkombination Boehringer)

Reagenzien:

Äthanolische Kalilauge: 0,5N; 3,3g 85% iges Kaliumhydroxid p.a. glycerinfrei, in 10ml Aqua bidestillata gelöst, nach Abkühlung auf 100ml mit unvergälltem abs. Äthanol auffüllen.

Magnesiumsulfatlösung - 0,15M

Lösung 1 : 0,1M Triäthanolaminpuffer, pH -7,6; 4mM MgSO_4

Lösung 2 : 6 mM NADH; 33mM ATP; 11mM PEP

Lösung 3 : 2 mg LDH/ml; 1 mg PK/ml

Lösung 4 : 2 mg GK/ml

Arbeitsvorschrift:

a.) Verseifung

0,2ml Serum werden mit 0,5ml äthanolischer Kalilauge gemischt und 30 Minuten bei 70° Celsius im Wasserbad hydrolysiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird 1,0ml MgSO_4 -Lösung zugesetzt. Danach wird 10 Minuten bei etwa 4000 U/Min. zentrifugiert.

b.) Glycerinbestimmung

0,5ml des Überstandes bzw. 0,5ml Aqua bidestillata als Leerwert werden in eine Küvette pipetiert. Dazu kommen 2,5ml der Lösung -1- und 0,10ml der Lösung -2- und 0,02ml der Lösung -3-.

Nach Vermischen mit einem Plastikspatel wird nach 10 Minuten bei einer Wellenlänge von 366nm gegen Luft die Extinktion ΔE_1 bei einer Schichtdicke von 1 cm gemessen. Dann werden 0,02ml der Lösung -4- hinzugegeben und wiederum nach Umrühren mit einem Plastikspatel nach 10 Minuten bei gleicher Wellenlänge die Extinktion ΔE_2 gemessen.

Berechnung:

$$C_{TG} = E_{\text{korr.}} \cdot F$$

$$F = 1432$$

$$F = \text{Molekulargewicht Neutralfett} \cdot \text{Verdünnungsfaktor.}$$

2.2.2.2. Gesamtcholesterin

Prinzip:

Das Gesamtcholesterin wurde nach einer Methode von Watson (61) in der Modifikation nach Richterlich und Lauber (54), die auf der Farbreaktion von Liebermann und Burchardt beruht, bestimmt. Cholesterin bildet in konzentrierter Schwefelsäure mit Essigsäureanhydrid eine blaugrüngefärbte Verbindung, die kolorimetrisch gemessen wird.

Reagenzien:

Cholesterinreagenz = 0,05 M Dimethylbenzosulfonsäure;
7,0 M Essigsäure; 6,5 M Essigsäureanhydrid.

Cholesterinstandard = Nach mehrfachem Umkristallisieren und Trocknen in der Trockenpistole werden 400mg Cholesterin in 100ml Weinessig gelöst.

Konzentrierte Schwefelsäure p.a.

Arbeitsvorschrift:

Eine Enteiweißung des Serums erübrigt sich durch den Zusatz von Cholesterinreagenz, da durch die methylierten Pentolsulfonsäuren das Eiweiß in Lösung gehalten wird.

0,02ml Serum bzw. 0,02ml destilliertes Wasser für den Leerwert, bzw. 0,02ml Standardlösung werden in trockenen Analysenröhrchen mit 0,5ml Cholesterinreagenz gemischt.

Dieses Gemisch wird 5 Minuten stehen gelassen. Danach erfolgt die Zugabe von 0,1ml konzentrierter H_2SO_4 .

Zur Auflösung der Präzipitate muß diese Lösung geschüttelt werden. Dann wird sie 10 Minuten stehen gelassen. Anschließend wird bei einer Wellenlänge von 578 nm und einer Schichtdicke von 1 cm die Extinktion "E" im Eppendorf-Photometer gemessen.

Berechnung:

$$\text{mg Cholesterin /100ml} = \frac{E}{E_{ST}} \cdot 405$$

E = Extinktion, p = zur Probe gehörig, ST = zum Standard gehörig, 405 = ergibt sich aus der Standardkonzentration und der Verdünnung.

2.2.2.3. Phosphatide

Prinzip:

Die Bestimmung des Phosphorgehaltes in Lipoiden erfolgt nach der Methode von Barlett (5) mit der Veraschung nach Allen (1) und der Extraktion nach Folch und Mitarsbeitern (26).

Die Methode beruht auf dem Prinzip der Umsetzung von Phosphomolybdänsäure, die durch Reduktion in einen blauen photometrisch meßbaren Farbstoff überführt wird.

Reagenzien:

Methanol

Chloroform p.a.

Gesättigte NaCl-Lösung

Phosphorstandard = 0,3509g Kaliumhydrogenphosphat wird über Nacht mit Phosphorpentoxyd in der Trockenpistole bei 60° Celsius getrocknet. Anschließend in einem 1000 ml Meßkolben in Aqua bidestillata gelöst. Nach Zusatz von 10ml 10n H₂SO₄ wird mit Aqua bidestillata bis zur Markierung aufgefüllt. Die so hergestellte Stammlösung enthält in 50 ml - 0,4mg Phosphat. Für jeden Analysengang werden 5 ml der Stammlösung auf 100 ml mit Aqua bidestillata aufgefüllt und 1 ml (4 g Phosphor) als Standard bestimmt.

70% ige Perchlorsäure p.a.

0,22% ige Ammoniummolybdatlösung

Reduktionsreagenz nach Fiske und Subbarow (25) = zu 100 ml frisch hergestellter 13,7% iger Natriumpyrosulfitlösung werden unter Rühren 0,25g 1-Amino-2-hydroxynaphtalin-4-sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natriumsulfit zugegeben. Die Lösung wird filtriert und in einer dunklen Flasche aufbewahrt und jede 2. Woche frisch hergestellt.

Arbeitsvorschrift:

1 ml Serum wird mit 32 ml Chloroform vermischt und mit Methanol zu 50 ml Lösung in einem Kolben aufgefüllt. Das Gemisch wird gut geschüttelt und in einem Erlenmeierkolben über Filter "Schleicher und Schüll 595 1/2" filtriert. 20 ml des Filtrates und 40 ml gesättigter NaCl-Lösung werden in den Schütteltrichter gegeben, kräftig geschüttelt und anschließend 30 Minuten stehen gelassen. Danach wird die im Schütteltrichter unten abgesetzte Chloroformphase durch einen Filter in ein Reagenzglas abgelassen.

1 ml des Chloroformextraktes enthält die Lipide von 0,03125 ml Plasma.

Die Phosphatide werden jetzt absorptiv abgetrennt. 10-15 ml vom Chloroformextrakt werden mit 1 g frisch aktiviertem Kieselgel versetzt, geschüttelt und erneut filtriert. 0,5 ml des Serumextraktes und 0,5 ml des Standardes werden einge-dampft, mit 0,4 ml 70% iger Perchlorsäure versetzt und 60 Minuten im Sandbad bei 180 ° Celsius verascht. Nach dem Erkalten werden 4,6 ml einer 0,22% igen Ammoniummolybdatlösung und 0,4 ml Reduktionsreagenz nach Fiske und Subbarow (25) hinzugefügt und geschüttelt.

Die Röhrchen werden anschließend 7 Minuten in ein leicht siedendes Wasserbad gestellt. Nach raschem Abkühlen (Eiswasser) wird die Extinktion bei einer Wellenlänge von 830 nm und einer Schichtdicke von 1 cm gegen den Leerwert im "Spektral-photometer Zeiss" gemessen.

Berechnung:

$$\text{mg Lipidphosphor / 100 ml} = \frac{E_P}{E_{ST}} \cdot 4 \cdot 32 \cdot 0,1$$

$$\text{mg Phosphatid / 100 ml} = \frac{E_P}{E_{ST}} \cdot 4 \cdot 32 \cdot 0,1 \cdot 25 = \frac{E_P}{E_{ST}} \cdot 320$$

Der Faktor 25 entspricht einem Phosphorgehalt der Phosphatide von 4% (Zöllner, N., Kirsch, K. (66)).

2.2.2.4. Freies Glycerin

Prinzip:

Zur Bestimmung wird das freie Glycerin mit ATP und Glycero-kinase zu Glycerin-1-Phosphat umgesetzt. Das entstehende ADP wird mit Hilfe der Pyrovatkinase und des Phosphoäno-lypyrovats in Pyrovat und ATP umgesetzt.

Als Indikatorreaktion wird die Reduktion des Pyrovat mittels NAD_2 zu ADP katalysiert durch Lactatdehydrogenase, einge-
setzt.

Gemessen wird das im Reaktionsgemisch entstandene NAD.
(Modifizierte Testkombination Boehringer)

Reagenzien:

HClO_4 - 0,6 n

Phenolphthalein

Glycerinfreie KOH - 0,5 n

Lösung 1 : 0,1 M Triäthanolaminpuffer, pH = 7,6; 4 mM MgSO_4

Lösung 2 : 6 mM NADH ; 33 mM ATP ; 11 mM PEP

Lösung 3 : 2 mg LDH / ml ; 1 mg PK / ml

Lösung 4 : 2 mg GK / ml

Arbeitsvorschrift:

a.) Enteiweißung

1 ml Serum wird mit 1 ml HClO_4 versetzt und 10 Minuten bei 3000 U/Minute zentrifugiert. Der Überstand wird in ein sauberes Glas abgegossen. Von diesem Überstand werden 10 ml in ein sauberes Zentrifugenglas pipettiert. Dazu werden 10 Mikroliter Phenolphthalein als Indikator gegeben. Dieses Gemisch wird mit KOH bis zum Farbumschlag titriert. Dann wird 10 Minuten bei 3000 U/Minute zentrifugiert. Ein aliquoter Teil des Überstandes wird zur Analyse eingesetzt.

b.) Glycerinbestimmung

0,5 ml des Überstandes bzw. 0,5 ml Aqua bidestillata als Leerwert werden in eine Küvette pipettiert. Dazu kommen 2,5 ml der Lösung -1- und 0,1 ml der Lösung -2- und 0,02 ml der Lösung -3-. Dann wird mit einem Plastikspatel gemischt und nach 10 Minuten bei einer Wellenlänge von 366 nm gegen Luft die Extinktion E_1 gemessen. Dann werden 0,02 ml der Lösung -4- hinzugegeben und wiederum nach Umrühren nach 10 Minuten bei gleicher Wellenlänge die Extinktion E_2 gemessen.

Berechnung:

C (mg Glycerin/ 100 ml Plasma)

$$C = \frac{E_{\text{korr.}} \cdot \text{Molgew.} \cdot \text{Glycerin} \cdot \text{Verdünnung} \cdot 100}{3,3 \cdot 0,5 \cdot 1000}$$

$$C_{\text{Glycerin}} = \frac{E \cdot 92,1 \cdot 3,14 \cdot 1,06 \cdot 2 \cdot 100}{3,3 \cdot 0,5 \cdot 1000}$$

$$= \frac{92,1 \cdot 3,14}{3,3 \cdot 0,5 \cdot 5} \cdot \frac{92,1 \cdot 8,14}{8,25} = 35,4$$

2.2.2.5. Freie Fettsäuren

Prinzip:

Zur Bestimmung der freien Fettsäuren fand eine modifizierte Methode nach Duncombe (21) Anwendung. Nach Extraktion der freien Fettsäuren als Kupfersalze in CHCl_3 erfolgt die Bestimmung über das Kupfer kolorimetrisch als Diäthyl-dithiocarbamat.

Reagenzien:

Chloroform p.a.

Palmitinsäurestandard = 12,85 ml Palmitinsäure in CHCl_3 gelöst und auf 500 ml aufgefüllt. Vor dem Versuch wird diese Stammlösung 1:4 verdünnt, um eine Ablesung im optimalen Bereich zu erreichen.

Cu-Reagenz = 6,45 ml Cu-Nitratlösung wird mit 1m-Triäthanolaminchloridlösung am Tage der Bestimmung gemischt und mit gesättigter NaOH auf einen pH von 7,5-7,6 eingestellt. Diäthyl-dithiocarbamat -0,25% ig in n-Butanol-2 gelöst.

Arbeitsvorschrift:

In Schliffstopfengläsern werden 5 ml Chloroform bzw. Palmitinsäurestandard mit 2,5 ml Cu-Reagenz und 0,5 ml Plasma bzw. Aqua bidestillata als Leerwert gemischt.

Dieses Gemisch wird 20 Minuten bei 120 U/Minute im Kipp-schüttelapparat waagrecht geschüttelt. Anschließend wird der Inhalt der Gläser in Schliffzentrifugengläser umgefüllt und 20 Minuten bei 4000 U/Minute zentrifugiert. Danach haben sich im Glas zwei Phasen gebildet- eine wässrige Kupfersalzphase und eine Chloroformphase, die durch eine Proteinschicht getrennt sind. Die wässrige Schicht wird abgesaugt, anschließend die Proteinschicht mit einer weitlumigen Glaspipette entfernt.

Anschließend werden 3 ml der Chloroformphase abpipettiert ohne die Glaswand des Zentrifugenröhrchens mit der Pipette zu berühren. Hierzu werden 0,5 ml 0,25% iges Diäthyl-dithiocarbamat gegeben. Die Lösung wird gut gemischt. Im Eppen-

dorfphotometer wird bei 436 nm und einer Schichtdicke von 1 cm die Extinktion "E" gegen den Leerwert gemessen.

Berechnung:

$$\text{mVal freie Fettsäuren/ l Plasma} = \frac{E_P}{E_{ST}} = 0,1 \cdot 10 = \frac{E_P}{E_{ST}}$$

0,1 bedeutet die Molarität des Standard
Faktor 10 entspricht der Verdünnung

2.3. Auswertung

Bei allen zu untersuchenden Lipidfraktionen führten wir Dreifachbestimmungen durch.

2.3.1. Kritik der Einzelmethoden

A. Triglyceride

Die enzymatische Methode ist der chemisch analytischen gegenüber genauer, da sie selektiv nur die Triglyceride und nicht wie bei der chemisch analytischen Methode auch die Glyceride mitgemessen werden.

Besonders störanfällig ist die Reaktion allerdings gegenüber Verunreinigungen.

B. Gesamtcholesterin

Durch die Umgehung der sonst üblichen Extraktion und Enteiweißung zur Bestimmung des Gesamtcholesterins werden durch Verminderung der Arbeitsschritte auch die Fehlerquellen vermindert.

Falsche Ergebnisse werden bei Verarbeitung von hämolytischem oder ikterischem Serum erhalten.

C. Phosphatide

Durch die 7-minütige Erhitzung wird die Farbbildung intensiviert und es entsteht ein steiles Absorptionsmaximum bei 830 nm.

Durch die hohe Empfindlichkeit der Reaktion ist diese sehr anfällig gegen Verunreinigung, insbesondere gegen Reste von Spülmitteln oder schlecht destilliertem Wasser.

D. Freies Glycerin

Die Titration bei dem chemischen Teil dieser Methode muß sehr genau und immer bis zum gleichen Farbumschlag erfolgen.

Sonst ergibt sich bereits hier ein Fehler, der sich in der Berechnung auswirkt.

Die enzymatische Reaktion ist sehr anfällig gegenüber Verunreinigung durch Spülmittel und schlecht destilliertes Wasser.

E. Freie Fettsäuren

Der Aufwand dieser Methode ist gegenüber der Titrationsmethode geringer, da sie nicht in CO₂-freier Atmosphäre durchgeführt werden muß.

Es entfällt ferner der subjektive Faktor beim Ablesen des Farbumschlages.

Hämolytisches oder ikterisches Serum beeinträchtigen die Genauigkeit.

Einen sehr großen Nachteil dieser Methode stellt der hohe Blindwert dar, da eine Verunreinigung durch Kupfereinschleppung manchmal nicht vermieden werden kann.

2.3.2. Statistik

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz bedienen wir uns des t-Testes, der zum Vergleich von mehr als 2 (zwei) abhängigen Stichproben, die nicht aus normalverteilten Grundgesamtheiten zu stammen braucht, hinsichtlich ihrer

Mittelwerte dient (40).

Von jeweils zusammengehörigen Meßwerten, von denen der kleinste den Rang 1 (eins) erhält, wird eine Rangreihe gebildet.

Die Rangsumme "T" der "n" Meßwerte wird in jeder der "k" Stichproben gebildet.

Die Größe

$$\chi^2 = \frac{12}{n \cdot k \cdot (k+1)} \cdot \sum_{i=1}^k T_i^2 - 3n(k+1)$$

ist χ^2 verteilt mit $f = k - 1$ Freiheitsgraden.

Der Ausdruck

$$w = \frac{1}{2 \cdot T(\frac{f}{2})} \int_0^{\chi^2} x^{\frac{f-2}{2}} \cdot \frac{e^{-\frac{x}{2}}}{e^{\frac{f}{2}}} \cdot dx$$

gibt die Fläche unter der χ^2 -Verteilungskurve von 0 bis χ^2 an. Daraus berechnet sich die gesuchte Irrtumswahrscheinlichkeit in % zu

$$\alpha = 50 \cdot (1-w).$$

Ist $\alpha \leq 5$, dann liegt beim Vergleich von mehr als 2 Stichproben Signifikanz vor.

2.3.3. Fehlerbreite

Bei den Triglyceriden nahmen wir Qualitätskontrollen zwischen der chemisch analytischen Methode (Handel und Zilversmit) (60) und der enzymatischen Methode vor.

Bei den Phosphatiden und dem Gesamtcholesterin wurden Qualitätskontrollen durch Bestimmungen in einem käuflichen Serum (Moni-Trol der Firma Dade) angestellt.

Außerdem führten wir noch Parallelbestimmungen in den Plasma-proben durch und fanden dadurch folgende Fehlerbreiten:

Triglyceride	185mg/100 ml bei einem Streubereich von $\pm 7,05$ mg%
Gesamtcholesterin	288mg/100ml mit einer Streuung von $\pm 13,45$ mg%
Freies Glycerin	0,692mval/100ml mit einer Streuung von $\pm 0,1067$ mg%
Phosphatide	0,424mval/l mit einer Streuung von $\pm 0,016$ mval/l

Kaffarnik und Mitarbeiter (persönliche Mitteilung 1971)
fanden bei gesunden Frauen bis 30 Jahren folgende Normalwerte:

Triglyceride	74 mg/100 ml ± 23 mg/100 ml
Cholesterin	194 mg/100 ml ± 25 mg/100 ml
Phosphatide	0,208 mval/l $\pm 0,040$ mval/l

3. Ergebnisse

Bestimmt wurden die Kurvenverläufe zu drei Zeitpunkten
im Vergleich zum Ausgangspunkt "1".

Insgesamt bestanden drei Versuchsgruppen nach Präparaten
unterteilt, die für die statistische Auswertung in zwei
Gruppen:

I = Eugynon^(R) und II = Aconcen^(R) / Noracyclin^(R)
zusammengezogen wurden.

Die Zeiträume unterteilten sich in :

- 1 - vor Beginn der Einnahme,
- 2 - nach dem ersten Zyklus,
- 3 - nach 3-monatiger Einnahme und
- 4 - nach 6-monatiger Einnahme der entsprechenden Präparate.

Gruppe I : Eugynon^(R)

Es zeigte sich eine Erhöhung der Mittelwerte der Triglyceride über den Normalwert bei gesunden Frauen unter 30 Jahren, wobei besonders beim Vergleich der Zeitpunkte 1 mit 2 mit 3 und mit 4 eine signifikante Erhöhung festzustellen ist. Die Erhöhung des Mittelwertes erreicht ihren Höhepunkt zum Zeitpunkt 4.

Das Gesamtcholesterin liegt zu jedem gemessenen Zeitpunkt mit seinen Mittelwerten unterhalb des Normalwertes. Beim Vergleich der Meßzeiten 1 mit 2 und 1 mit 3 findet sich jedoch eine signifikante Erhöhung.

Die Mittelwerte der Phosphatide sind nie über den Normalwert erhöht. Es besteht nie eine Signifikanz.

Die Mittelwerte des freien Glycerin sind zu jedem Zeitpunkt über die Normalwerte erhöht, eine signifikante Erhöhung fand sich nur beim Vergleich der Zeitpunkte 1 mit 4.

Die Mittelwerte der freien Fettsäuren sind in dieser Gruppe immer über den Normalwert erhöht, signifikante Unterschiede bestehen nicht.

Gruppe II: Aconcen^(R) / Noracyclin^(R)

Zur Gegenüberstellung zogen wir die Gruppen ,die Aconcen^(R) oder Noracyclin^(R) einnahmen, zusammen:

Hier fand sich ebenfalls eine Erhöhung der Mittelwerte über den Normalwert zu allen gemessenen Zeitpunkten bei den Triglyceriden.

Signifikant war der Unterschied aber nur bei dem Vergleich der Zeitpunkte 1 mit 2 sowie 1 mit 3 und 1 mit 4

Die Erhöhung des Mittelwertes erreichte ihr Maximum zum Zeitpunkt 4.

Beim Gesamtcholesterin fand sich keine Erhöhung des Mittelwertes über den Normalwert.

Es bestehen keine signifikanten Veränderungen beim Vergleich aller gemessenen Zeitpunkte mit dem Ausgangspunkt 1.

Die Mittelwerte der Phosphatide waren zu keinem Zeitpunkt über den Normalwert erhöht.

Auch hier besteht ebenfalls keine Signifikanz beim Vergleich aller drei gemessenen Zeitpunkte mit dem Ausgangspunkt 1.

Das freie Glycerin war auch bei dieser Gruppe zu jedem Zeitpunkt über den Normalwert erhöht, auch hier waren keine Werte gegenüber dem Ausgangswert 1 signifikant erhöht.

Die Mittelwerte der freien Fettsäuren waren immer über den Normalwert erhöht. Signifikante Unterschiede bestanden auch hier niemals beim Vergleich eines der drei Zeitpunkte mit dem Ausgangszeitpunkt.

EUGYNON^(R)

Triglyceride (mg/100 ml)

Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	101+23	173+74	174+41	215+36
Einzelwerte				
Signifikanzen		1,81	0,23	0,03

Gesamtcholesterin (mg/100 ml)

Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	185+46	149+28	150+29	160+28
Einzelwerte				
Signifikanzen		4,33	3,00	

Phosphatide (mg/100 ml)

Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	170+41	187+33	172+33	203+40
Einzelwerte				
Signifikanzen		keine		

Freies Glycerin (mg/100 ml)

Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	1,049+0,500	1,135+0,500	1,462+0,400	1,573+0,400
Einzelwerte				
Signifikanzen		3,34		

Freie Fettsäuren (mval/1000 ml)

Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	0,476+0,230	0,583+0,340	0,481+0,110	0,476+0,106
Einzelwerte				
Signifikanzen		keine		

Tab. 1: Verhalten der Plasmalipide vor, während und nach 6-monatiger Behandlung mit dem Kontrazeptivum EUGYNON^(R)

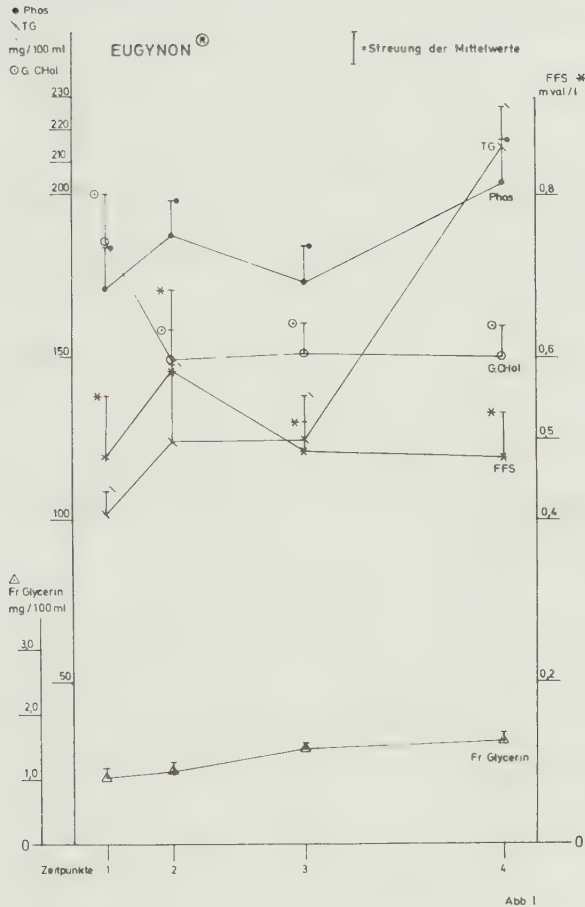


Abb. I: Verhalten der Mittelwerte der fünf Plasma-Lipidfraktionen Triglyceride (=TG), Gesamtcholesterin (=G-Chol), Freies Glycerin (=Fr. Glycerin), Phosphatide (=Phos), und Freie Fettsäuren (=FFS) vor und während 6-monatiger Einnahme des Präparates Eugynon^R.

Triglyceride (mg/100 ml)				
Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	112 _± 31	171 _± 64	178 _± 73	191 _± 50
Einzelwerte				
Signifikanzen		0,43	1,01	0,01

Gesamtcholesterin (mg/100 ml)				
Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	162 _± 35	170 _± 54	146 _± 41	189 _± 34
Einzelwerte				
Signifikanzen		Keine		

Phosphatide (mg/100 ml)				
Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	169 _± 29	200 _± 69	174 _± 48	191 _± 51
Einzelwerte				
Signifikanzen		Keine		

Freies Glycerin (mg/100 ml)				
Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	1,263 _± 0,600	1,127 _± 0,300	1,417 _± 0,400	1,174 _± 0,300
Einzelwerte				
Signifikanzen		Keine		

Freie Fettsäuren (mval/1000 ml)				
Zeitpunkte:	1	2	3	4
Mittelwerte und				
Streuung der	0,483 _± 0,220	0,480 _± 0,330	0,450 _± 0,320	0,453 _± 0,240
Einzelwerte				
Signifikanzen		Keine		

Tab. 2: Verhalten der Plasmalipide vor, während und nach 6-monatiger Behandlung mit den Kontrazeptiva ANCONCEN^(R) und NORACYCLIN^(R)

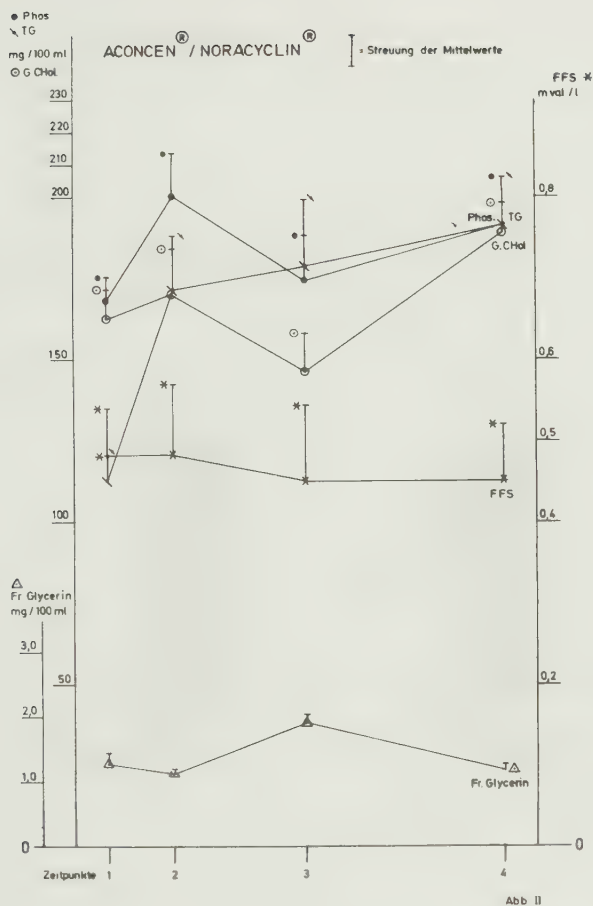


Abb.II: Verhalten der Mittelwerte der fünf Plasma-Lipidfraktionen Triglyceride (=TG), Gesamtcholesterin(=G-Chol), Freies Glycerin (=Fr.Glycerin), Phosphatide (=Phos) und Freie Fettsäuren (=FFS) vor und während 6-monatiger Einnahme der Präparate Aconcen^R bzw Noracyclin^R.

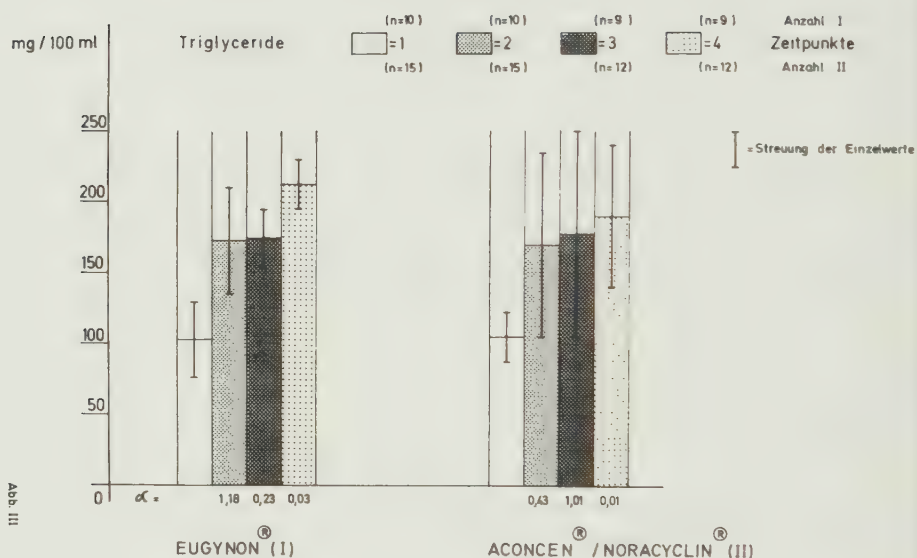


Abb. III

Abb. III: Verhalten der Triglyceride vor und während 6-monatiger Einnahme des Präparates Eugynon^R und der Präparate Anconcen^R und Noracyclin^R.

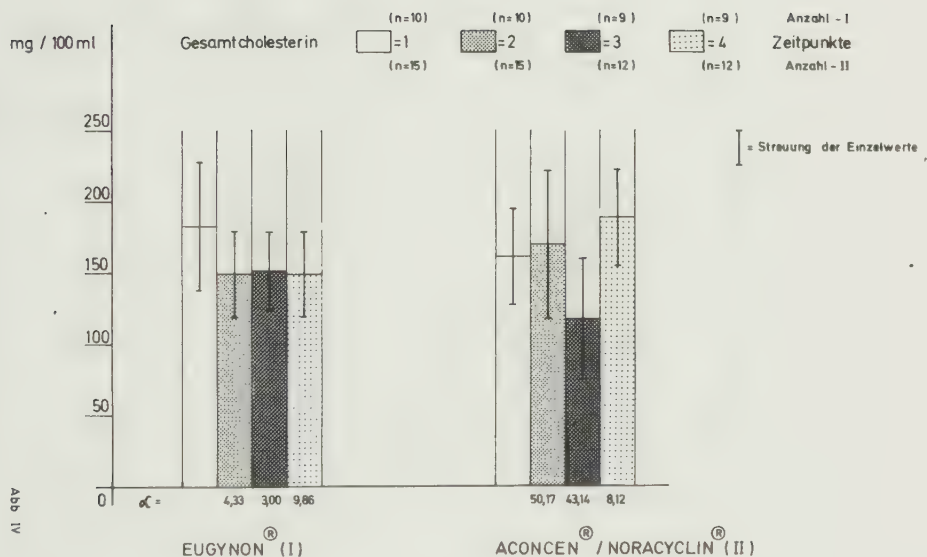


Abb IV

Abb.IV: Verhalten des Gesamtcholesterins vor und während 6-monatiger Einnahme des Präparates Eugynon^R und der Präparate Aconcen^R und Noracyclin^R.

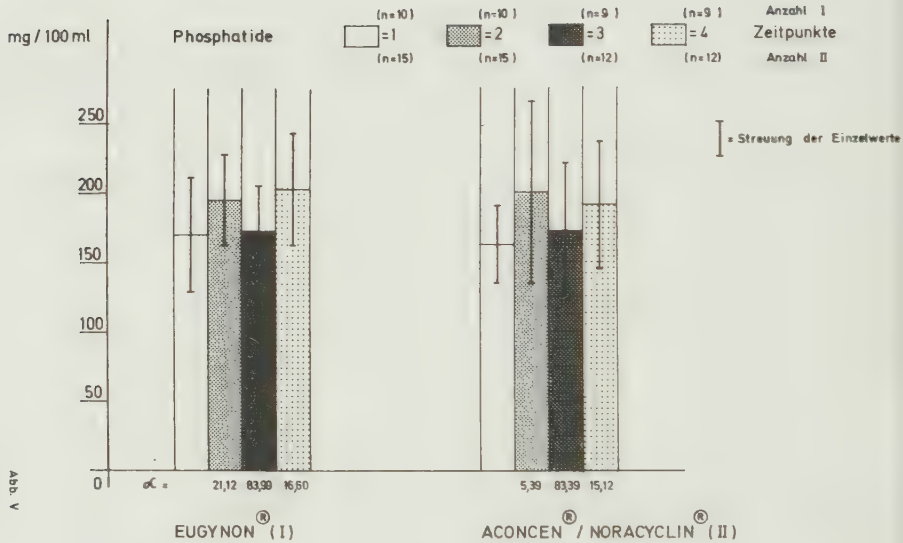


Abb. V

Abb.V: Verhalten der Phosphatide vor und während 6-monatiger Einnahme des Präparates Eugynon^R und der Präparate Anconen^R und Noracyclin^R.

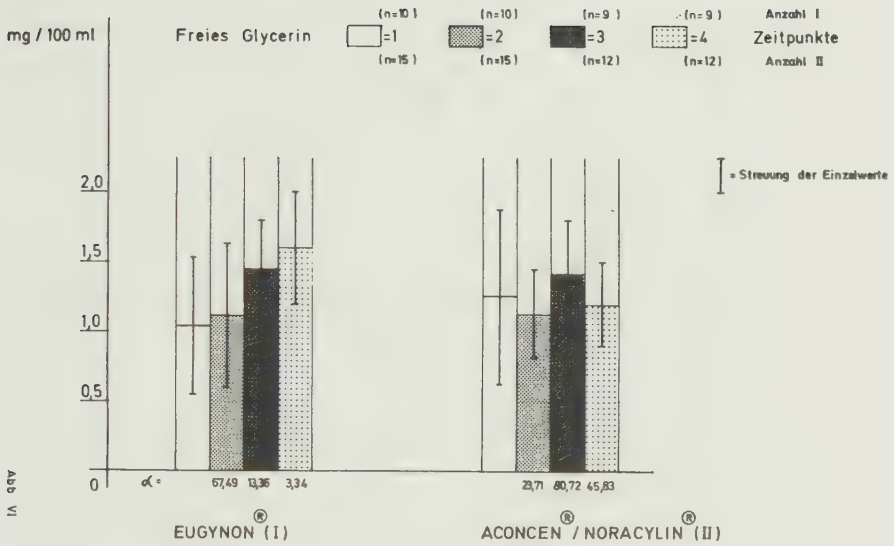


Abb.VI: Verhalten des freien Glycerins vor und während 6-monatiger Einnahme des Präparates Eugynon^R und der Präparate Aconcen^R und Noracyclin^R.

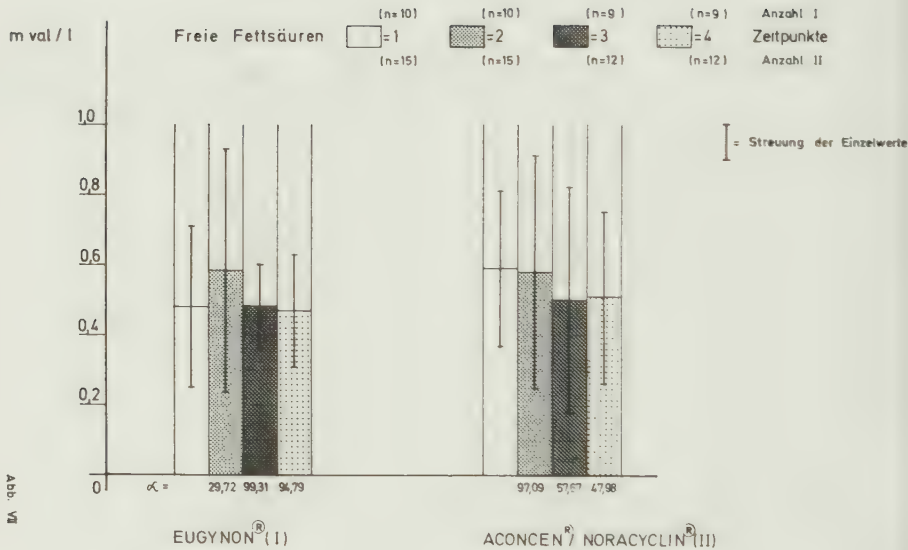


Abb.VII: Verhalten der freien Fettsäuren vor und während 6-monatiger Einnahme des Präparates Eugynon^R und der Präparate Anconcen^R und Noracyclin^R.

4. Diskussion

Gegenüberstellung eigener Ergebnisse zu Literaturergebnissen.

Über das Verhalten der Plasmalipide unter oraler anti-konzeptiver Behandlung liegen immer noch widersprüchliche Meinungen und Ergebnisse vor.

Während mehrere Autoren eine Erhöhung der Triglyceride, des Gesamtcholesterins, der Phosphatide und der freien Fettsäuren mitteilen, berichten andere von fehlendem Anstieg.

1. Triglyceride:

<u>Eigene Ergebnisse</u>	<u>Fremde Ergebnisse</u>
Erhöhung	Erhöhung Aurell et al 1966
	" Wynn et Doar 1966
	" Hazzard et al 1969
	" Burger et al 1969
	" Creutzfeldtet al1969
	" Brody et al 1966
	" Lehnert et al 1971
	zwischen-
	zeitl. Sabel et al 1968
Erhöhung	
keine	Kaffarnik et al 1970
Erhöhung	

2. Gesamtcholesterin:

<u>Eigene Ergebnisse</u>	<u>Fremde Ergebnisse</u>
Keine Erhöhung	Erhöhung Aurell et al 1966
aber signifikante	" Wynn et Doar 1966
Unterschiede in der	" Smith et Prior 1968
Eugynon ^(R) -Gruppe	" Wynn et Doar 1969
	" Burger et al 1969
	" Carol et al 1970
	Erhöhung Gershberg et al 1968
	nach 2 Jahren
	Tendenz Lehnert et al 1971
	z. Erhöhung
	Unter- Dalderup et al 1968
	schiedliches
	Verhalten
	Keine Erhöhung Kaffarnik et al 1970
	Keine Erhöhung Corredor et al 1970
	Keine Erhöhung Pincus, G. 1965

3. Phosphatide:

<u>Eigene Ergebnisse</u>	<u>Fremde Ergebnisse</u>
Keine Erhöhung	Erhöhung Brody et al 1966
	" Lehnert et al 1971
	" Aurell et al 1966
	" Burger et al 1969
	" Carol et al 1970
	Tendenz Kaffarnik et al 1970
	z. Erhöhung
	Keine Erhöhung Pincus, G. 1965

4. Freies Glycerin:

<u>Eigene Ergebnisse</u>	<u>Fremde Ergebnisse</u>
Erhöhung, signifikante Unter- schiede in der Eugynon ^(R) -Gruppe zw. Zeitpunkt 1 und 4	Keine Erhöhung Burger et al 1969

5. Freie Fettsäuren:

<u>Eigene Ergebnisse</u>	<u>Fremde Ergebnisse</u>
Erhöhung, aber keine signifikanten Unterschiede	Erhöhung Wynn et al 1966 " Bolton et al 1968 " Aurell et al 1966 " Gershberg et al 1968 " Dalderup et al 1968 Keine Erhöhung Lehnert et al 1971 Erniedrigung Kaffarnik et al 1970 am Ende der Untersuchung

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei Fremdversuchen haben uns veranlaßt, mehrere Lipidfraktionen im Plasma von Frauen, die Ovulationshemmer nahmen, zu untersuchen. Wir haben Präparate mit niedrigem Östrogengehalt solchen mit hohem Östrogen- und Gestagengehalt gegenübergestellt.

Eine Erhöhung der Mittelwerte über der Normalwert ergibt sich bei uns im Gesamtkollektiv für die Triglyceride mit signifikanten Veränderungen.

Zum gleichen Ergebnis kamen auch Aurell et al (2), Wynn et Doar (63), Hazzard et al (33), Burger et al (12), Carol et al (13);

eine Erhöhung nach 2 (Zwei) Jahren fand Gershberg (28).

Eine Tendenz zu Erhöhung fanden Lehnert et al (43).

Ein unterschiedliches Verhalten fanden Dalderup und Doornbos (17).

Keine Erhöhung fanden Kaffarnik et al (36), Corredor et al (15) und Pincus (48).

Keine Erhöhung fanden wir bei den Phosphatiden.

Eine Erhöhung fanden Brody et al (11), Lehnert et al (43), Aurell et al (02), Burger et Holzmann (12), Carol et Hampel (13).

In einer früheren Untersuchung unseres Arbeitskreises fand sich eine Tendenz zur Erhöhung bei Kaffarnik et al (36).

Keine Erhöhung bei den Phosphatiden fand Pincus (48) in seine Versuchen.

Das freie Glycerin zeigte bei beiden Gruppen unserer Versuche eine Erhöhung über alle gemessenen Zeiträume.

Burger et Holzmann (12) fanden keine Erhöhung des freien Glycerins bei ihren Versuchen.

Bei den freien Fettsäuren fanden wir bei allen untersuchten Präparaten eine Erhöhung, aber keine signifikanten Unterschiede.

Das gleiche gilt auch für die Ergebnisse von Wynn et al (63) Bolton et al (6), Aurell et Cramer (3), Gershberg et al (28) und Dalderup (17).

Keine Erhöhung fanden Lehnert et al (43) und eine Erniedrigung am Ende des Zyklus wurde ebenfalls bei einer früheren Untersuchung unseres Arbeitskreises-Kaffarnik et al (36) - gefunden.

Belastungsteste bei den klinisch gesunden Frauen , zum Ausschluß einer latenten Hyperlipidämie und Glucosetoleranzteste konnten nicht immer durchgeführt werden. Kaffarnik et al (36) konnten bei ihren Probandinnen durch detaillierte Stoffwechseluntersuchungen Störungen des Fettstoffwechsels oder der Glucosetoleranz weitgehend ausschalten.

In der vorliegenden Arbeit waren Stoffwechseluntersuchungen vor Beginn der kontrazeptiven Behandlung nicht immer möglich.

Es besteht die Möglichkeit , daß bei unausgesuchtem Personengut durch Ovulationshemmer eine latente Hyperlipidämie aktiviert werden kann. Dafür sprechen kasuistische Beobachtungen:

Starker Wiederanstieg des Serumcholesterins unter Gabe verschiedener Kontrazeptiva bei einer Patientin mit essentieller Hypercholesterinämie, bei der vorher der Cholesterinspiegel durch Clofibrat eindrucksvoll gesenkt werden konnte (57); ein deutlicher Anstieg der Triglyceride unter der Gabe von C-Quens bei 2 Patienten mit einer milden Hyperlipidämie (28). Auch Ravens et al (51) glauben, daß eine hormonale Kontrazeption latente Stoffwechselstörungen demaskieren kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben zu der Vermutung Anlaß, daß bei klinisch gesunden Frauen Ovulationshemmer eine Vermehrung einzelner Lipidwerte im Plasma bewirken können.

Zur endgültigen Klärung wären hier großangelegte Langzeitstudien notwendig, mit detaillierten vorherigen Stoffwechseluntersuchungen.

Im Experiment sinkt unter Östrogen das Serumcholesterin, es kann aber auch ansteigen.

Die Rolle der Gestagene im Lipidstoffwechsel ist noch immer unklar.

Die Frage, ob eine latente Hyperlipidämie durch Ovulationshemmer aktiviert werden kann, muß weiter diskutiert werden.

Schon aus diesem Grunde ist ein freier Verkauf von Ovulationshemmern kontraindiziert.

Wünschenswert wäre eine häufigere Kontrolle der Plasmalipide bei Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen.

Da viele Ovulationshemmer in Struktur und Wirkung differieren, ist eine noch weitgehendere Aufschlüsselung bei der Analyse des Verhaltens notwendig.

5. Zusammenfassung

5.1. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war, festzustellen, welche Veränderungen bei Plasmalipiden nach der Einnahme von Ovulationshemmern auftreten.

Wir verwendeten verschieden zusammengesetzte Präparate, um zu erkennen, ob die möglichen Veränderungen von der Höhe des Hormongehaltes der Präparate abhängen.

Die verwendeten Präparate waren Eugynon^(R) mit niedrigem Östrogengehalt und niedrigem Gestagengehalt, sowie Aconcen^(R) und Noracyclin^(R) mit hohem Östrogen- und Gestagengehalt.

5.2. Untersuchte Parameter

Die Blutentnahmen wurden in 4 Zeiträumen durchgeführt: vor Einnahme der 1. Packung, nach Beendigung der Einnahme der 1. Packung, - der 3. Packung und der 6. Packung des jeweiligen Präparates.

Folgende Lipidfraktionen wurden bestimmt:

Triglyceride, Gesamtcholesterin, Phosphatide, freies Glycerin und freie Fettsäuren.

5.3. Untersuchungsergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß Veränderungen der einzelnen Lipidfraktionen unabhängig vom Hormongehalt des Präparates sind.

Die Triglyceride steigen sowohl bei den Präparaten mit niedrigem Östrogen- und Gestagengehalt, als auch bei Präparaten mit hohem Hormongehalt an und zeigen signifikante Unterschiede.

Das Gesamtcholesterin zeigt keine Erhöhung über den Normalbereich in den pathologischen Bereich, aber innerhalb der Zeiträume signifikante Unterschiede.

Die Phosphatide zeigen keine Erhöhung.

Das freie Glycerin zeigt eine Erhöhung der Mittelwerte über die Normalwerte und einen signifikanten Unterschied in der Eugynon^(R)-Gruppe.

Die freien Fettsäuren zeigen eine Erhöhung der Mittelwerte über die Normalwerte aber keine signifikanten Unterschiede.

6: Literaturverzeichnis

1. Allen, R.J.L. The estimation of phosphorus
 Biochem.J. 34, 858 (1940)

2. Aurell, M., Oral contraceptives and serum-lipids
 K.Cramer Lancet II, 1314 (1966)

3. Aurell, M., Serum lipids and lipoproteins during
 K.Cramer, long-term administration of an oral
 G.Rybo contraceptive
 Lancet I, 291 (1966)

4. Aurell, M., Serumlipide und Lipoproteine während
 K.Cramer, der Einnahme von Anovlar^(R)
 G.Rybo Nordisk Medicin 48, (1966)

5. Bartlett, G.R. Phosphorous assay in column chromato-
 graphy
 J.Biol.Chem. 234, 466 (1959)

6. Bolton, C.H., Effect of oral contraceptive agents
 J.R.Hampton, on platelets and plasma-phospholipids
 J.R.A.Mitchel Lancet I, 1336 (1968)

7. Bottermann, P., Frage der endokrinen Nebenwirkungen
 P.Dieterle, von Ovulationshemmern
 W.Hochheuser, Münch.Med.Wschr. 13, 109 (1967)
 K.Horn,
 P.C.Scriba,
 K.Kopetz,
 K.Schleyen,
 K.Schwarz

8. Breddin, K. Klinische und experimentelle
Untersuchungen über die Thrombozyten-
aggregation bei Gefäßerkrankungen

Dtsch.med.Wschr. 93, 1555 (1968)

9. Brehm, H. Wenig Pille-wenig Probleme
Ärztl. Praxis 22, 3245 (1970)

10. Brehm, H. Circulation, blood coagulation, and
clinical observations during hormonal
suppression of ovulation
Intern. J.Fertil. 9, 45 (1964)

11. Brody, S., The effect of some ovulation inhibi-
A.M.Högdahl, tor on the lipid metabolism
L.Nilsson, Acta Medica Scandinavica 179, 501 (1966)
A.Svanborg,
O.Vikrot

12. Burger, H., Über die Beeinflussung der Serumlipide
H.J.Florian, gesunder Frauen durch Ovulationshemmer
G.Holzmann Z.Geburtsh.Gynäk. 170, 1 (1969)

13. Carol, W., Der Einfluß der zyklischen Ovosiston-^(R)
E.Hempel Therapie auf die Plasmalipidfraktionen
G.Klinger freies Cholesterin, Gesamtcholesterin
S.Bünning und die Phospholipide
Endokrinologie 57, 108 (1970)

14. Clinch, J., Oral contraceptives and
T.Khosla, glucose tolerance
A.C.Turnbull Lancet II, 109 (1969)

15. Corredor,D.G., Serumlipids during oral contraceptive
L.V.Mendelson, exposure
S.Sabeh, Clin.Pharmacol.Ther. 11, 188 (1970)
J.H.Sunder,
T.S.Danowski

16. Creutzfeld,W., Langzeiteffekt von Ovulationshemmern
et al und ihre Diagnostik
 zitiert nach J.Haller
 Niedersächsisches Ärzteblatt 12,468(1969)

17. Dalderup,L.M., Oral contraceptives and serum chole-
R.Doorbos sterol
 Lancet I, 755 (1968)

18. Dölle,W. Pille und Leber
 Fortbildungskurs prakt. Gastroent.
 Karger, Basel-München-New York
 2, 1 (1970)

19. Drill,V.A. Oral contraceptives
 Mac Graw Hill Book Company,
 New York 1966

20. Drill,V.A., Oral contraceptives and thromboembolic
D.W.Calhoun disease
 J.Amer.med.Ass. 209, 77 (1968)

21. Duncombe,W.G. The colorimetric microdetermination
 of non esterified fatty acids in plasma
 Clin.chem.Acta 9, 122 (1964)

22. Eggstein,M., Eine neue Bestimmung der Neutralfette
F.H.Kreutz im Blut ~~serum~~ und Gewebe
 Klin.Wschr. 44, 262 (1966)

23. Elgee, N.J. Medical aspects of oral contraceptives
Ann.intern.med. 72, 409 (1970)

24. Food and Drug Report on Enovid^(R)
Administration J.amer.Ass. 185, 776 (1963)

25. Fiske, C.H., The colorimetric determination of
Y.Subbarow phosphorus
J.Biol. Chem. 66, 375 (1925)

26. Folch, J., A simple method for the isolation
M.Lees and purification of total lipids
D.H.Sloane- from animal tissues
Stanley J.Biol.Chem. 226, 497 (1957)

27. Frerichs, H., 12. Symp. der Dtsch. Ges.für Endo-
S. Grote, krinologie und 2. Tag der Dtsch.
E.Severid, Diabet. Ges. Wiesbaden 1966
W.Creutzfeldt Münch.Med.Wschr. 13, 685 (1967)

28. Gershberg, H., Hypertriglyceridemia during treat-
M.Hülse, ment with estrogen and oral contra-
Z.Javier ceptives
Obstet.Gynec. 31, 186 (1968)

29. Gershberg, H., Glucose tolerance in women receiving
Z.Javier, an ovulatory suppressant
M.Hülse Diabetes 13, 378 (1964)

30. Goodrich, S.M., Peripheral venous distensibility
E.J.Wood and velocity of venous blood flow
during pregnancy or during oral
contraceptive therapy:
Amer.J.Obstet.Gynec. 90, 740 (1964)

31. Halberstadt, E., Zur Frage eines erhöhten Thrombose-
HBrehm, L. Wüst risikos bei Kurz- und Langzeitthera-
I. Lütter, pie mit oralen Ovulationshemmern
J. Kollmar Med. Welt 19, 806 (1968)

32. Haller, J. Ovulationshemmung durch Hormone
Georg Thieme-Stuttgart (1965)

33. Hazzard, W. R., Studies of the mechanism of in-
M. J. Spiger, creased plasma triglyceride levels
J. D. Bagdade, induced by oral contraceptives
E. L. Biermann New Engl. J. Med. 280, 471 (1969)

34. Z. Javier, Ovulatory suppressant, estrogens
H. Gershberg, and carbohydrate metabolism
M. Hülse Metabolism 17, 443, (1986)

35. Jick, H., Venous thromboembolic disease
B. Westerholm, and ABO blood type
M. P. Vessey Lancet 1, 539 (1969)
G. P. Lewis, D. Sloane
W. H. W. Imman, S. Shapiro,
J. Wocester

36. Kaffarnik, H., Untersuchung der Plasmalipide vor
H. Lehnert, und nach 6-monatiger Behandlung
J. G. Meyer-Berten- mit Ovulationshemmern
rath, P. Zöfel Klin. Wschr. 48, 439 (1970)
R. Karsznia

37. Karsznia, R., Untersuchungen der Serumlipide während
Kaffarnik, H., Schwangerschaft und Wochenbett
Arch. Gynec. 207, 505 (1969)

38. Kirchhoff, J.Haller
Klinische Erfahrungen mit einer
ovulationsunterdrückenden Östrogen-
Gestagen-Kombination
Med. Klinik 59, 681 (1964)
39. Kistner, R.W.
The pill
Delacorte Press, New York (1969)
40. Kreyszig, E.
Statistische Methoden und ihre
Anwendungen
Vandenhoeck & Ruprecht
Göttingen (1965)
41. Lauritzen, Ch.
Östrogene, Gestagene und Fettstoff-
wechsel
Z. für Ernährungswissenschaft
Suppl. 12, 22 (1972)
42. Lauritzen, Ch.
Die oralen Kontrazeptiva
Ärztliche Fortbildg. 11, 423 (1970)
43. Lehnert, H.
J.Schneider,
W.D.Gassel,
P.Zöfel,
R. Karsznia,
J.G.Meyer-
Bertenrath,
H.Kaffarnik
Plasmalipide nach 12-24-monatiger
oraler Gabe von Ovulationshemmern
Klin. Wschr. 49, 280 (1971)
44. Ockner, R.K.,
C.S.Davidson
Hepatic effect of oral contraceptives
New England J.Med. 276, 331 (1967)
45. Oliver, M.F.,
G.S.Boyd
Influence of Reduction of serum
lipids on prognosis of coronary
heart disease, a five-year study
using estrogen
Lancet II, 499 (1961)

46. Peterson, W.F., Analysis of the effect of ovulatory
M.W. Stell, suppressants on glucose tolerance
R.V. Coyne Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 484 (1966)

47. Pienkny, W.J. Beeinflussen Ovulationshemmer die
Aggregation und Adhäsion der
Thrombozyten
Inaugural-Diss. Frankfurt (1968)

48. Pincus, G. The control of fertility

New York and London (1965)

49. Pincus, G. zitiert nach 12
Advance Chemistry 44, 177 (1964)

50. Pi-sunyer, F.X. Effect of an ovulatory suppressant
S. Oster on glucose tolerance and insulin secretion
Obstet. Gynec. (N.Y.) 31, 482 (1968)

51. Posner, N.A., Oral contraception and intravenous
A. Silverstone, Glucose tolerance. I: Data noted early
W. Pomerance, in treatment
D. Baumgold Obstet. Gynec. 29, 79 (1967)

52. Posner, N.A., Oral contraception and intravenous
F.A. Silverstone, glucose tolerance. II: Long term effect
W. Pomerance Obstet. Gynec. 29, 87, (1967)
D. Baumgold

53. Ravens, G., Zur Häufigkeitsverteilung sogenannter
G. Dore, Risikofaktoren unter oralen Ovula-
P. Jipp tionshemmern
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1725 (1975)

54. Richterich, R.,
K. Lauber Bestimmung des Gesamtcholesterins
im Serum. 8. Mitteilung über Ultra-
mikromethoden im klin. Laboratorium
Klin. Wschr. 40, 1252 (1961)

55. Robinson, R.W.,
N. Rigano,
W.D. Dohen The effects of estrogens on serum
lipids in women
Arch. Intern. Med. 100, 739 (1957)

56. Sabel, G.H.,
R.F. Kirk Biliary stasis after Mestranol-
Norethindrone ingestions
Obstet. Gynec. 31, 375 (1968)

57. Smith, R.B.,
J.A. Prior Oral contraceptive opposition to
hypcholesterolemic action of
Clofibrate
Lancet I, 750 (1968)

58. Spellacy, W.N.,
K.L. Carlson,
S.A. Birk
S.L. Schade Glucose and insulin alterations
after one year of combination type
oral contraceptive treatment
Metabolism 17, 496 (1968)

59. Tenyi, M.,
S. Sebök,
F.E. Szontag zitiert nach 7.

60. Van Handel, E.,
D.B. Zilversmit Mikromethod for the direct determi-
nation of serum glycerides
J. Lab. Clin. Med. 50, 152 (1957)

61. Watson, D., A simple method for the determination
of serum cholesterol
Clin. Chem. Acta 5, 637 (1960)

62. Wilbert, L., Einfluß oraler Ovulationshemmer
 T. Hillmer, auf klinisch-chemische Normalwerte
 W. Hunstein Dtsch.med.Wschr. 94, 844 (1969)
 P. Reisert,
 U. Kaboth,
 W. Creutzfeld

63. Wynn, V., Some effects of oral contraceptives
 J. W. H. Doar on serum-lipid and lipoprotein levels
 G. L. Mills Lancet II, 720 (1966)

64. Wynn, V., Some effects of oral contraceptives
 J. W. H. Doar on carbohydrate metabolism
 Lancet II, 761 (1969)

65. Wynn, V., Fasting serum triglyceride, chole-
 J. W. H. Doar sterol, and lipoprotein levels during
 G. L. Mills oral-contraceptive therapy
 T. Stokes Lancet II, 756 (1969)

66. Zöllner, N., Die säulenchromatographische Trennung
 Kirsch, K der Plasmalipide Erste Mitteilung:
 Methodik und Identifizierung der
 Fraktion
 Z.Ges.Exp.Med. 134, 10 (1960)

7. Lebenslauf

- 23.05.1943 wurde ich ,Maren Gisa Lencer, als erstes Kind des Arztes Gustav Lencer und seiner Ehefrau Irma, geb. Göbel, in Kiel geboren.
- 1949-1957 Besuch der Grund-und Mittelschule in Löcknitz Kreis Pasewalk
- 1957-1960 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges der Willi Sänger-Oberschule in Pasewalk
- 19.10.1960 Flucht aus dem Gebiet der SBZ aus politischen Gründen
- 1.11.1960 Besuch des SBZ-Abiturientenlehrganges in Delmenhorst, der mit dem Zeugnis der Reife abschloß.
- 17.04.1962 Immatrikulation an der Johannis-Gutenberg-Universität zu Mainz
- April 1963 Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Mainz
- Oktob. 1966 Ärztliche Vorprüfung an der Universität Mainz
- Nov. 1969 Medizinisches Staatsexamen an der Phillips Universität Marburg
- 01.01.1970 Medizinalassistentin an der Medizinischen
- 30.04.1970 Universitätspoliklinik Marburg
- 01.05.1970 Medizinalassistentin an der Chirurgischen
- 31.08.1970 Universitätsklinik Marburg
- 01.09.1970 Medizinalassistentin an der Medizinischen
- 31.12.1970 Universitätspoliklinik Marburg
- 01.01.1971 Approbation
- 01.01.1971 Assistenzärztin in der Blutbank der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
- 15.03.1971
- 01.04.1971 Assistenzärztin im Röntgen-und Isotopen-
- 30.06.1972 institut des Städt. Krankenhauses B.-Baden

- 01.07.1972 Assistenzärztin in der Anästhesieabteilung
 -30.09.1976 des Diakonissenkrankenhauses Karlsruhe -
 Rüppurr
 16.06.1976 Anerkennung als Facharzt für Anästhesie
 01.10.1976 niedergelassen als ermächtigte Anästhesistin
 im Raum Karlsruhe

8. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
 und Dozenten:

in Mainz:

Berthold, Bredt, Borneff, Bopp, Dabelow, Ehrenbrand,
 Gärtner, Höhn, Kern, Klages, Kollath, Kümmerle, Kuschinski,
 Lang, Langen, Matzker, Marquart, Mislin, Müller, Overzier,
 Pfeifer, Prellwitz, Rathgen, Schriver, Siebert, Straß-
 mann, Strauss, Thews, Watzka.

in Marburg:

Berendes, Bommer, Buchholz, Dittrich, Dölle, du Mesnil,
 Exner, Ganz, Gedigh, Herrmann, Hettler, Heuser, Hilde-
 brandt, Jakob, Knauff, Koraky, Linneweh, Löhr, Martini,
 Marghescu, Mann, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schleyer,
 Schlosser, Schmid, Schwaiger, Siegert, Staib, Straub,
 Streicher, Teller.

Marburg, den 6.2.1977

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel :

Verhalten der Triglyceride, des Gesamtcholesterins, des freien Glycerins, der Phosphatide und der freien Fettsäuren vor und während 6- monatiger Einnahme der Ovulationshemmer Eugynon^(R) , Aconcen^(R) und Noracyclin^(R) .

in der Medizinischen Universitätspoliklinik Marburg unter Leitung von Herrn Prof.Dr.med. Hans Kaffarnik ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in-oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Maren Lencer

